



Espacenet

Bibliographic data: DE 2808505 (A1)

**MIT IM WESENTLICHEN GLEICHMAESSIGER
GESCHWINDIGKEIT ELUIERBARE TABLETTE UND
VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**

Publication date: 1978-09-07

Inventor(s): YOSHIDA KOOICHI [JP]; SHOZI EITOSHI [JP]; OOTAKI HIROSHI [JP]; TERADA TAKASHI [JP] ±

Applicant(s): NIPPON KAYAKU KK ±

Classification:

- international: **A61J3/00; A61K31/19; A61K31/22; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/70; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/44; A61P21/02; A61P29/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/08;** (IPC1-7): A61K9/22
- European: **A61J3/00; A61K9/20K**

Application number: DE19782808505 19780228

Priority number (s): JP19770023213 19770303

Also published as:

- [DE 2808505 \(C2\)](#)
- [FR 2382234 \(A1\)](#)
- [JP 53113008 \(A\)](#)
- [GB 1567727 \(A\)](#)

**Abstract not available for DE 2808505 (A1) Abstract of
corresponding document: FR 2382234 (A1)**

Comprimé formé avec un ou des creux dans sa surface et contenant un composant soluble dans l'eau, enrobé avec un agent d'enduction qui est insoluble dans l'eau mais perméable à celle-ci, pour obtenir ainsi un comprimé médicamenteux à vitesse d'éluion constante.

⑤1

Int. Cl. 2:

A 61 K 9/22

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 08 505 A 1

①1

Offenlegungsschrift 28 08 505

②1

Aktenzeichen: P 28 08 505.4

②2

Anmeldetag: 28. 2. 78

④3

Offenlegungstag: 7. 9. 78

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

3. 3. 77 Japan 23213-77

⑤4

Bezeichnung:

Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Nippon Kayaku K.K., Tokio

⑦4

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

⑦2

Erfinder:

Yoshida, Kooichi, Soka, Saitama; shozi, Eitoshi; Ootaki, Hiroshi; Tokio;
Terada, Takashi, Yono, Saitama (Japan)

DE 28 08 505 A 1

PATENTANSPRÜCHE

1. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Hohlräume an der Oberfläche aufweist, eine wasserlösliche Komponente enthält und einen den oder die Hohlräume überspannenden Überzug aufweist, der in Wasser unlöslich, jedoch für Wasser durchlässig ist.
2. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Hohlraum 0,1 bis 1,0 mm breit, 0,1 bis 0,4 mm tief und länger als 0,1 mm ist und daß die Fläche des Hohlraums weniger als 1/6 der gesamten Oberfläche der Tablette beträgt.
3. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlösliche Komponente ein wasserlösliches Arzneimittel ist.
4. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Material ein wasserlösliches Arzneimittel und einen wasserlöslichen Arzneimittelträgerstoff enthält.
5. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlösliche Komponente ein wasserlösliches Arzneimittel und einen schwer in Wasser löslichen oder in Wasser unlöslichen Arzneimittelträgerstoff enthält.
6. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlösliche Kom-

2808505

ponente ein schwer in Wasser lösliches oder wasserunlösliches Arzneimittel und einen wasserlöslichen Arzneimittelträgerstoff enthält.

7. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser unlösliche, jedoch für Wasser durchlässige Überzugsmittel ein Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymer, Äthylcellulose, Celluloseacetat, Polyvinylacetat, Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylcellulosephthalat ist.

8. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Überzugsdicke im Bereich von 30 bis 150 μ liegt.

9. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine wasserlösliche Komponente enthält und durch Beschichten einer Tablette mit einem Hohlraum oder Hohlräumen auf ihrer Oberfläche mit einem Beschichtungsmittel, das in Wasser unlöslich, jedoch für Wasser durchlässig ist, hergestellt worden ist.

10. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Hohlraum 0,1 bis 1,0 mm breit, 0,1 bis 0,4 mm tief und länger als 0,1 mm ist und daß die Fläche des Hohlraums weniger als 1/6 der gesamten Oberfläche der Tablette beträgt.

11. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlösliche Komponente ein wasserlösliches Arzneimittel ist.

12. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Material ein wasserlösliches Arzneimittel und einen wasserlöslichen Arzneimittelträgerstoff enthält.

13. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlösliche Komponente ein wasserlösliches Arzneimittel und einen schwer in Wasser löslichen oder in Wasser unlöslichen Arzneimittelträgerstoff enthält.

14. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlösliche Komponente ein schwer in Wasser lösliches oder wasserunlösliches Arzneimittel und einen wasserlöslichen Arzneimittelträgerstoff enthält.

15. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser unlösliche, jedoch für Wasser durchlässige Überzugsmittel ein Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymer, Äthylcellulose, Celluloseacetat, Polyvinylacetat, Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylcellulosephthalat ist.

16. Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare Tablette gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Überzugsdicke im Bereich von 30 bis 150 μ liegt.

17. Verfahren zur Herstellung einer mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbaren Tablette, dadurch

gekennzeichnet, daß man eine wasserlösliche Substanz oder Substanzen enthaltende, medizinische Zusammensetzung vermahlt und verformt mit einem Pistill, das eine oder mehrere konvexe Formen besitzt, unter Bildung von Tabletten, die eine oder mehrere konkave Formen aufweisen, und dann diese Tablette mit einem Beschichtungsmittel beschichtet, das in Wasser unlöslich, jedoch für Wasser durchlässig ist.

Anmelder: Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha
New Kaijo Bldg., 2-1, 1-Chome, Marunouchi
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

Mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare
Tablette und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine geformte Tablette mit einem Hohlraum oder mit Hohlräumen auf ihrer Oberfläche, die eine wasserlösliche Komponente enthält und mit einem Überzugsmittel beschichtet ist, das in Wasser unlöslich ist, jedoch für Wasser durchlässig ist. Die erfindungsgemäße Tablette ist eine mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare, medizinische Tablette. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung solcher Tabletten.

Die Erfindung betrifft eine mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare, medizinische Tablette und ein Verfahren zur Herstellung solcher Tabletten.

Die allmählich eluierbaren Tabletten besitzen bei praktischen Verwendungen viele Vorteile. Die Häufigkeit der medizinischen Verabreichung ist verringert, die Nebenwirkungen sind vermindert und die wirksame Konzentration des Arzneimittels im Blut wird während längerer Zeit aufrechterhalten.

Es gibt verschiedene Arten von allmählich eluierbaren, medizinischen Tabletten, wie solche Arten, bei denen der Überzugsfilm eine Permeabilität für das Arzneimittel zeigt, und solche Arten, die durch den Einfluß des Verdauungsenzyms aufgelöst und eluiert werden. Weiterhin gibt es Arten von Tabletten, die allmählich eluiert werden, wenn die Tablette Wasser absorbiert und dabei im Verdauungskanal gequollen wird, und es gibt Arten, die unter dem Einfluß des pH-Werts

im Verdauungskanal eluiert werden. Die zuerst erwähnte Art von allmählich eluierbarer Tablette besitzt den Nachteil, daß die Eluierung der Medizin langsam beginnt, daß die Eluierung keine konstante Geschwindigkeit zeigt, sondern daß ein Eluierungsmuster erster Ordnung auftritt, und daß diese Art von Tablettenzubereitung für Arzneimittel ungeeignet ist, die in Wasser nur spärlich löslich sind. Auch die anderen Arten von allmählich eluierbaren Tabletten besitzen große Nachteile, da ihre allmähliche Eluierungseigenschaft stark durch die Verhältnisse in dem Verdauungskanal beeinflußt wird. Aus diesem Grund ist es sehr schwierig, die bekannten Arten von allmählich eluierbaren Tabletten zu verwenden, damit die wirksame Konzentration des Arzneimittels im Blut konstant bleibt.

Bei einem Versuch, diese Schwierigkeiten zu beseitigen, hat man eine Einrichtung entwickelt, die mit im wesentlichen konstanter Rate eluiert und feine Durchgänge besitzt (US-PS 3 845 770). Diese Einrichtung ist jedoch sehr unpraktisch, daß sie viel Zeit und Arbeit sowie Fachkenntnisse bei ihrer Erzeugung erfordert. Beispielsweise ist es erforderlich, die feinen Durchgänge zu bohren oder zu stanzen oder ein feies Rohr einzubetten.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Tablette zu schaffen, die die obigen Nachteile nicht besitzt. Gegenstand der Erfindung ist eine auf ihrer Oberfläche einen Hohlraum oder Hohlräume enthaltende Tablette, die eine wasserlösliche, aktive Verbindung enthält und mit einem Beschichtungsmittel beschichtet ist, das in Wasser unlöslich ist, aber Wasserpermeabilität aufweist, wobei ein sehr kleiner Raum zwischen dem Beschichtungsfilm und dem hohlen Oberflächenteil gebildet wird. Überraschenderweise wurde festgestellt, daß dieser Film porös wird, so daß der aktive Bestandteil mit konstanter Geschwindigkeit durch diesen porösen Film herauseluieren kann.

Der Oberflächenhohlraum oder die Ein- bzw. Ausbuchtung bzw. Vertiefung bzw. Aussparung der erfindungsgemäßen Tablette besitzt bevorzugt die folgende Größe: 0,1 bis 1,0 mm breit, 0,1 bis 0,4 mm tief und länger als 0,1 mm lang. Die Fläche des hohlen Teils ist bevorzugt geringer als $\frac{1}{6}$ der gesamten Oberfläche der Tablette.

Wenn die Breite, Tiefe und Länge alle kleiner sind als 0,1 mm, ist der Oberflächenhohlraumteil bevorzugt mit dem Beschichtungsfilm so bedeckt, daß der aktive Bestandteil nicht aus dem Hohlraumteil eluiert wird und stattdessen eine sog. Eluierung erster Ordnung stattfindet. Wenn andererseits die Breite der Vertiefung größer als 1,0 mm ist und die Tiefe größer als 0,4 mm ist, ist der ausgebuchtete Teil ebenfalls vollständig mit dem Beschichtungsfilm bedeckt, gerade wie bei einer Tablette ohne Vertiefung, und in diesem Fall ist die Eluierung ebenfalls erster Ordnung und es findet keine Eluierung mit konstanter Rate statt.

Die Oberflächenvertiefung oder der Hohlraum kann irgendeine geeignete Konfiguration besitzen, vorausgesetzt, daß die obigen Erfordernisse erfüllt werden, und die Größe und Anzahl der Hohlräume kann auf geeignete Weise bestimmt werden, wobei die Größe der Tablette, die gewünschte Eluierungsgeschwindigkeit bzw. -rate an aktivem Bestandteil und andere Faktoren beachtet werden müssen.

Das für die erfindungsgemäße Tablette verwendete Beschichtungsmittel gehört bevorzugt der Art an, die in Wasser nicht löslich ist, die aber wasserpermeabel ist und ebenfalls in organischen Lösungsmitteln oder wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln löslich ist. Einige bevorzugte Beispiele solcher Beschichtungsmittel sind die folgenden: Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymer, wie Eudragit retard S, Eudragit retard L und Eudragit L-S (Warenzeichen der Rohm and Haas); Methylacrylat-Methacrylsäure-methylmethacrylat-Copolymere,

wie MPM-06 (Warenzeichen der Tanabe Pharmaceutical Co. Ltd.), Äthylcellulose, Celluloseacetat, Polyvinylacetat, Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylcellulosephthalat. Als Bestandteile der Tabletten sind keine besonderen, wasserlöslichen Arzneimittelträgerstoffe erforderlich, wenn der aktive Bestandteil der Tablette leicht in Wasser löslich ist. Es ist jedoch empfehlenswert, einen Arzneimittelträgerstoff zu verwenden, der leicht in Wasser löslich ist, z.B. ein Saccharid, wie Lactose, Mannit, Sorbit, pulverisierte Saccharose, Maltose, Glucose o.ä., wenn der aktive Bestandteil schlecht in Wasser löslich ist. Die schlecht in Wasser löslichen oder wasserunlöslichen Arzneimittelträgerstoffe, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind z.B. Calciumcitrat, Calciumphosphat, Calcium-monohydrogenphosphat, synthetisches Aluminiumsilikat und pulverisierte Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymere.

Das aktive Prinzip bzw. der aktive Bestandteil der erfindungsgemäßen Tablette kann entweder ein wasserlöslicher, ein schwer in Wasser löslicher oder ein wasserunlöslicher Wirkstoff sein, wenn das Medikament, das verabreicht werden soll, im Magen und im Verdauungskanal während langer Zeit verbleiben soll. Die folgenden Wirkstoffe können als Beispiele für das aktive Prinzip erwähnt werden, die in den erfindungsgemäßen Tabletten verwendet werden können: Antibiotika, wie Penicillin, Antibiotika auf dem Cephalosporinsystem, Erhthromycine, Tetracycline und Macrolidantibiotika; antipyretische Mittel bzw. Mittel gegen Fieber oder Anodyne, wie Aspirin, Sulpyrin, p-Amino-acetophenol, Natriumdiclophenac etc.; Antihistamine, wie α -Chlorphenylaminmaleat, Diphenylpyrarin, Diphenyldramin etc.; psychotropische Arzneimittel, wie Diazepan, Chlorpromazin, Lithiumcarbonat usw.; Vitamine; antidiabetische Arzneimittel, wie Tolubutamid; Herzmittel, wie Prehnylamin-lactat, Digitoxin usw.; Narkotika, wie Barbitursäuresysteme; Diuretika, wie Natriumsalicylat, Theobromin usw.; und Anti-Tumormittel, wie 5-FU.

Die Medikamente, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind nicht auf die oben aufgeführten beschränkt.

Diese Verbindungen können in geeigneter Kombination in der Form, wie sie sind, oder nach der Pulverisierung und/oder nach einer anderen Regulierung ihrer Korngröße entsprechend dem Verwendungszweck eingesetzt werden und sie können zerstoßen oder verformt werden mit einem Pistill mit konvexer Form entsprechend üblichen Verfahren zur Herstellung von Tabletten mit einer konkaven Ausbuchtung oder einem Hohlraum in der Oberfläche.

Das Tablettenbeschichtungsverfahren und die anderen Zubereitungsverfahren sollten entsprechend dem beabsichtigten Verwendungszweck ausgewählt werden. Als Lösungsmittel für das Beschichtungsgrundmaterial wird bevorzugt ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder Isopropylalkohol, ein Kohlenwasserstoffchlorid, wie Methylenchlorid, Methylchloroform oder Chloroform, oder Gemische davon oder ein Gemisch davon mit Wasser verwendet. Solche Lösungsmittel siedend bevorzugt unter 100°C. Die Beschichtungsdicke kann auf geeignete Weise bestimmt werden, abhängig von dem Verwendungszweck. Normalerweise liegt die Dicke im Bereich von 30 bis 150 μ , wenn man ein mögliches Brechen beim Handhaben in Betracht zieht.

Gegebenenfalls kann die mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbare erfindungsgemäße Tablette als komprimierte Tablette mit innerem Kern vorliegen, die im allgemeinen als "innere Kerntablette" bezeichnet wird, wobei die erfindungsgemäße Tablette als Kern verwendet wird und wobei die Tabletten dann mit wasserlöslichen Filmen oder mit Zucker beschichtet werden. In diesem Falle kann durch geeignete Auswahl bzw. Verschreiben des aktiven Bestandteils in dem Krustenbestandteil eine "Boosterdosis" bzw. "Zusatzdosis" geschaffen werden, eine Bezeichnung, die bei mit im wesentlichen gleichmäßiger Geschwindigkeit eluierbaren

Tabletten verwendet wird und zur Erläuterung der Theorie dient.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

6 g d-Chlorphenylaminmaleat, 100 g Lactose, 11 g Maisstärke und 2 g Polyvinylpyrrolidon werden zusammen vermischt. Dieses Gemisch wird nach der weiteren Zugabe von 22 ml Äthanol verknetet, granuliert und unter Herstellung eines Granulats getrocknet.

Zu dem erhaltenen Granulat werden 1,2 g Magnesiumstearat zugegeben. Diese Körnchen werden dann unter Verwendung eines einzigen Lochwerkzeugs mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Krümmung von 11 mm und einer konvexen Form, die 0,5 mm breit, 0,2 mm tief und 3 mm lang ist, und einem anderen einzigen Lochwerkzeugs mit den gleichen Dimensionen, aber ohne konvexe Form unter einem Verformungsdruck von $1\,500 \pm 50 \text{ kg/cm}^2$ unter Bildung von Tabletten, die je 120 mg wiegen, verformt.

Die so gebildeten Tabletten werden in eine Beschichtungspfanne für einen Testfilm gegeben und mit einer Beschichtungslösung beschichtet, die 5 Teile Äthylcellulose mit einer Viskosität von 10 cP., 0,5 Teile Stearinsäure, 1 Teil Triacetin, 40 Teile Isopropylalkohol und 43,5 Teile Chloroform enthält. Die Beschichtung wird an der Stelle beendet, wo das Gewicht einer Tablette durchschnittlich 126 mg beträgt.

Werden die so hergestellten Tabletten einem Desintegrationstest mit einem Desintegrationstestgerät der Japanese Pharmacopoeia unter Verwendung der ersten Lösung (pH 1,2) entsprechend der enterischen Tablettentestspezifikation von Japanese Pharmacopoeia geprüft, so beobachtet man, daß das

d-Chlorphenylamin-maleat allmählich mit konstanter Geschwindigkeit (1,003%/min) herauseluiert.

Wird der gleiche Versuch mit Kontrolltabletten ohne Überzug (Kontrollprobe 1) und mit solchen ohne konkave Form (Kontrollprobe 2) durchgeführt, so beträgt die vollständige Eluierung der ersteren etwa 3 min, während die der letzteren offensichtlich eine Verzögerung beim Beginn der Eluierung zeigt, und, was besonders typisch ist, ist die Eluierung einer Eluierung erster Ordnung bzw. zeigt ein primäres Muster und ist somit ungenügend.

Die Beziehung zwischen der Eluierungszeit und der Eluierungsrate wird im folgenden aufgeführt.

Zeit min	Erfindungsgemäße Produkte, %	Kontrollprobe 1 %	Kontrollprobe 2 %
2	2	92	0
5	4	100	1
10	9	-	2
30	31	-	4
60	62	-	12
90	95	-	20
120	100	-	37
180	-	-	78

Diese Beziehung ist in Fig. 1 graphisch dargestellt. Aus dieser graphischen Darstellung ist ersichtlich, daß das Arzneimittel mit konstanter Geschwindigkeit bei den erfindungsgemäßen Produkten eluiert, wohingegen die Eluierung schnell bei der Kontrollprobe 1 beendet ist und das Eluierungsmuster erster Ordnung ist. Auch bei der Kontrollprobe 2 ist die Eluierung ungenügend.

Beispiel 2

Aus einem Gemisch aus 50 g Triperizon-hydrochlorid, 45 g Lactose, 12 g Maisstärke und 2 g Polyvinylpyrrolidon

werden auf gleiche Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, Granulate hergestellt. Zu diesem Granulat gibt man weiter 1,1 g Magnesiumstearat, und dann wird das Granulat zu Tabletten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 120 mg/Tablette unter Verwendung eines einzigen Lochwerkzeugs mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Krümmung von 11 mm und einer umgekehrt V-förmigen (spitzer Winkel: 60°) konvexen Form mit einer Breite von 0,2 mm, einer Tiefe von 0,2 mm und einer Länge von 3,5 mm und mit einem ähnlichen Werkzeug ohne konvexe Form bei einem Verformungsdruck von $1\ 350 \pm 50\text{ kg/cm}^2$ verformt.

Die so gebildeten Tabletten werden dann in eine Testfilm-Beschichtungspfanne gegeben und mit einer Beschichtungslösung beschichtet, die 5 Teile Eudragit retard S^(R), 1 Teil Myvacet^(R), 74 Teile Isopropylalkohol und 24 Teile Aceton enthält, wobei die Beschichtung an dem Punkt unterbrochen wird, wenn jede Tablette durchschnittlich 128 mg wiegt.

Die so erhaltenen Tabletten werden den gleichen Versuchen, wie in Beispiel 1 beschrieben, unterworfen (eine Tablette wird für je einen Versuch verwendet).

Als Ergebnis stellt man fest, daß die erfindungsge-
mäßigen Produkte das Arzneimittel nicht nur auf graduelle Weise, sondern ebenfalls mit konstanter Geschwindigkeit eluieren, wohingegen bei den nicht überzogenen Tabletten (Kontrollprobe 1) das Arzneimittel sehr schnell herausgelöst wird, während bei den Tabletten ohne konkave Form (Kontrollprobe 2) die Eluierung ungenau und nicht konstant ist und ebenfalls langsam beginnt.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Zeit min	Erfindungsgemäße Produkte, %	Kontrollprobe 1 %	Kontrollprobe 2 %
2	1	79	0
5	3	100	0
10	7	-	1
30	19	-	2
60	41	-	8
90	63	-	16
120	81	-	27
150	97	-	39
180	100	-	58

Die oben veranschaulichte Beziehung zwischen der Eluierungszeit und der Eluierungsrate ist in Fig. 2 graphisch dargestellt.

Beispiel 3

Ein Gemisch aus 125 g feingepulvertem Griseofulvin (spezifischer Oberflächenbereich 1,52 m²/g; durchschnittlicher Oberflächenbereich der Masse bzw. des Körpers (Durchmesser etwa 2,7 μ), 40 g Lactose, 7 g Maisstärke und 2 g Polyvinylpyrrolidon wird unter Verwendung von destilliertem Wasser granuliert, getrocknet und dann wird die Korngröße klassifiziert. Anschließend werden 1,7 g Magnesiumstearat zugegeben.

Das so erhaltene Granulat wird zu Tabletten verformt, die durchschnittlich 175 mg/Tablette wiegen, unter Verwendung eines einzigen Lochwerkzeugs mit einem Durchmesser von 8 mm, einer Krümmung von 12 mm und einer kreuzförmigen, konvexen Form mit den Maßen: 0,4 mm breit, 0,25 mm tief und 4 mm lang und einem weiteren, ähnlichen Werkzeug ohne solche konvexe Form bei einem Verformungsdruck von 100 ± 50 kg/cm².

Diese Tabletten werden dann mit einer Beschichtungslösung, die gleich ist, wie sie in Beispiel 2 verwendet wurde, beschichtet, bis jede Tablette ein Gewicht von 183 mg hat.

Die so hergestellten Tabletten werden auf gleiche Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, geprüft. Die erfindungsgemäßen Produkte quellen allmählich mit der Permeation von Wasser, und der Gehalt an medizinischem Wirkstoff wird allmählich aus dem hohlen Teil abgegeben. Eine Messung der Eluierungsrate zeigt, daß, obgleich die Eluierung etwas später als bei den Tabletten der Beispiele 1 und 2 beginnt, diese Eluierung mit konstanter Rate (0,533%/min) abläuft.

Andererseits tritt die Eluierung relativ früh bei den nicht überzogenen Tabletten (Kontrollprobe 1) auf, während bei Tabletten ohne konkave Form (Kontrollprobe 2) im wesentlichen fast keine Eluierung im Verlauf von 300 min nach Beginn des Versuchs stattfindet.

Die Beziehung zwischen der Eluierungszeit und der Eluierungsrate bei den erfindungsgemäßen Produkten wie auch bei den Kontrollproben 1 und 2 wird im folgenden aufgeführt.

Zeit min	Erfindungsgemäße Produkte, %	Kontrollprobe 1 %	Kontrollprobe 2 %
10	1	5	0
20	6	9	0
30	11	15	0
60	26	39	1
120	60	82	1
180	92	100	2
240	100	-	2
300 min	-	-	4

B e i s p i e l 4

Aus einem Gemisch aus 25 g Natriumdiclophenac, 80 g Mannit, 17 g Maisstärke und 2 g Hydroxypropylcellulose werden unter Verwendung von destilliertem Wasser Granulate hergestellt. Das so gebildete Granulat wird getrocknet und die Korngröße wird reguliert. Anschließend wird 1 g Magnesiumstearat zugegeben.

Das so erhaltene Granulat wird dann zu Tabletten mit einem Gewicht von 125 mg/Tablette unter Verwendung eines einzigen Lochwerkzeugs mit einem Durchmesser von 8 mm, einer Krümmung von 12 mm und einer kreisförmigen, konvexen Form mit einem Durchmesser von 0,3 mm und einer Tiefe von 0,3 mm und einem anderen einzigen Lochwerkzeug ohne solche konvexe Form bei einem Verformungsdruck von $1\,300 \pm 50 \text{ kg/cm}^2$ verformt. Die so gebildeten Tabletten werden mit einer Beschichtungslösung, die gleich ist wie die in Beispiel 1 verwendete, beschichtet, bis jede Tablette 133 mg wiegt. Werden die so hergestellten Tabletten dem gleichen Test wie in Beispiel 1 unterworfen, so stellt man fest, daß der Gehalt an Wirkstoff mit konstanter Rate (1 467%/min) aus dem hohlen Teil jeder geprüften erfindungsgemäßen Tablette abgegeben wird.

Andererseits findet bei den nicht überzogenen Tabletten (Kontrollprobe 1) eine sehr schnelle Eluierung statt, während die Tabletten ohne Hohlraum (Kontrollprobe 2) nur eine 20%ige Eluierung selbst 240 min nach Versuchsbeginn ergeben. Die Ergebnisse sind im folgenden zusammengefaßt.

Zeit min	Erfindungsgemäße Produkte	Kontrollprobe 1 %	Kontrollprobe 2 %
10	13	32	-
20	29	88	-
30	45	100	-
40	58	-	-
50	74	-	-
60	88	-	4
90	100	-	5
120	-	-	8
180	-	-	14
240	-	-	20

B e i s p i e l 5

30 mg (Potenz) (14,5 mg im Gewicht) Bleomycinhydrochlorid, 140 mg Calciumcitrat und 0,5 mg Magnesiumstearat werden vermischt und das Gemisch wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 155 mg/Tablette unter Verwendung eines 10 x 4 mm rechteckigen Pistills mit inverter, V-förmiger, konvexer Form mit einem spitzen Winkel von 60°, einer Breite von 0,2 mm, einer Tiefe von 0,2 mm und einem geradlinigen Längenteil von 2 mm bei einem Verformungsdruck von $980 \pm 50 \text{ kg/cm}^2$ verformt.

Die so geformten Tabletten werden mit einer Beschichtungslösung, die gleich ist wie die in Beispiel 3 verwendete, beschichtet, bis jede Tablette 183 mg wiegt.

Wird der Versuch von Beispiel 1 mit den so hergestellten Tabletten unter Verwendung eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 6,8 als Eluierungsmittel durchgeführt, so wird bei den erfindungsgemäßen Tabletten die Eluierung des Arzneimittels mit konstanter Rate (8,5%/h) aus dem hohlen Teil der Tabletten induziert. Bei den unbeschichteten Tabletten (Kontrollprobe) findet die Eluierung sehr schnell statt und ist in 30 min beendet. Die Ergebnisse sind im folgenden zusammengefaßt.

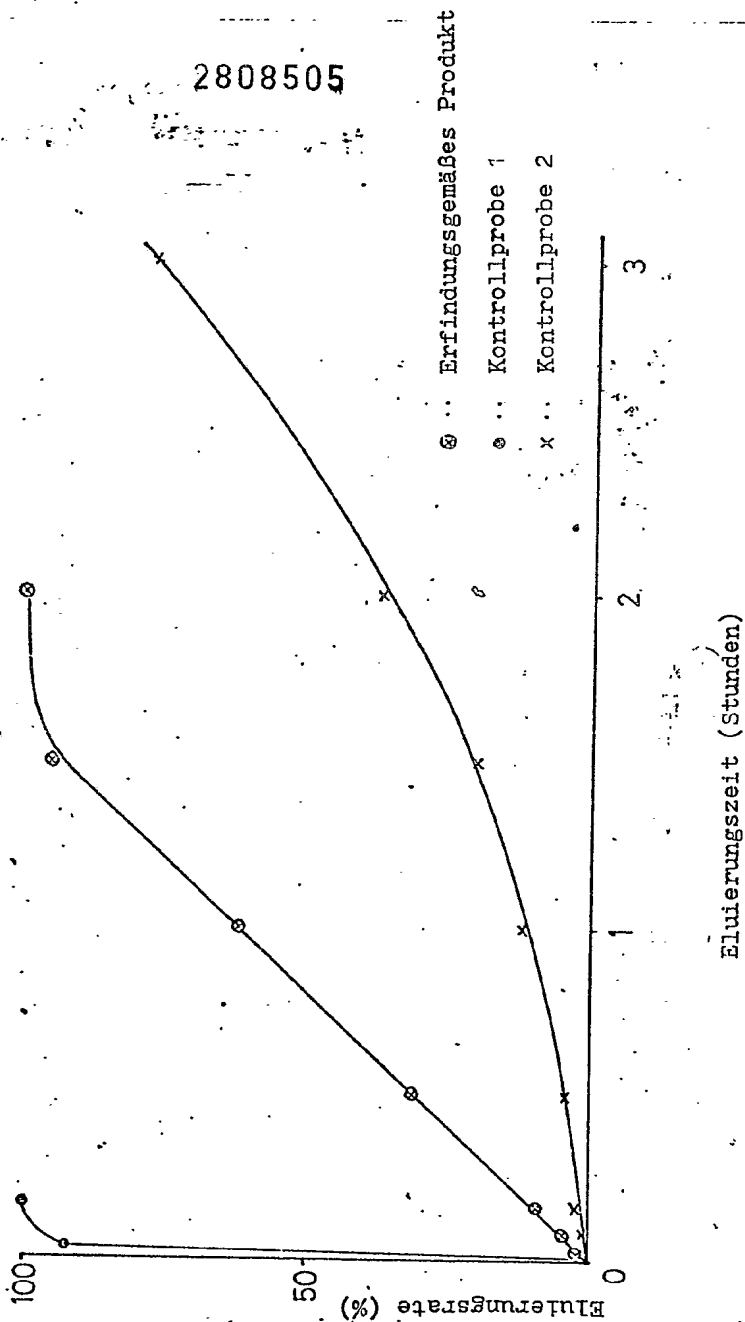
Zeit	Erfindungsgemäße Produkte %	Kontrollprobe %
30 min	6	100
1 h	10	-
2 h	18	-
4 h	36	-
6 h	49	-
8 h	67	-
10 h	83	-

-17-

Leerseite

2808505

Fig. 1

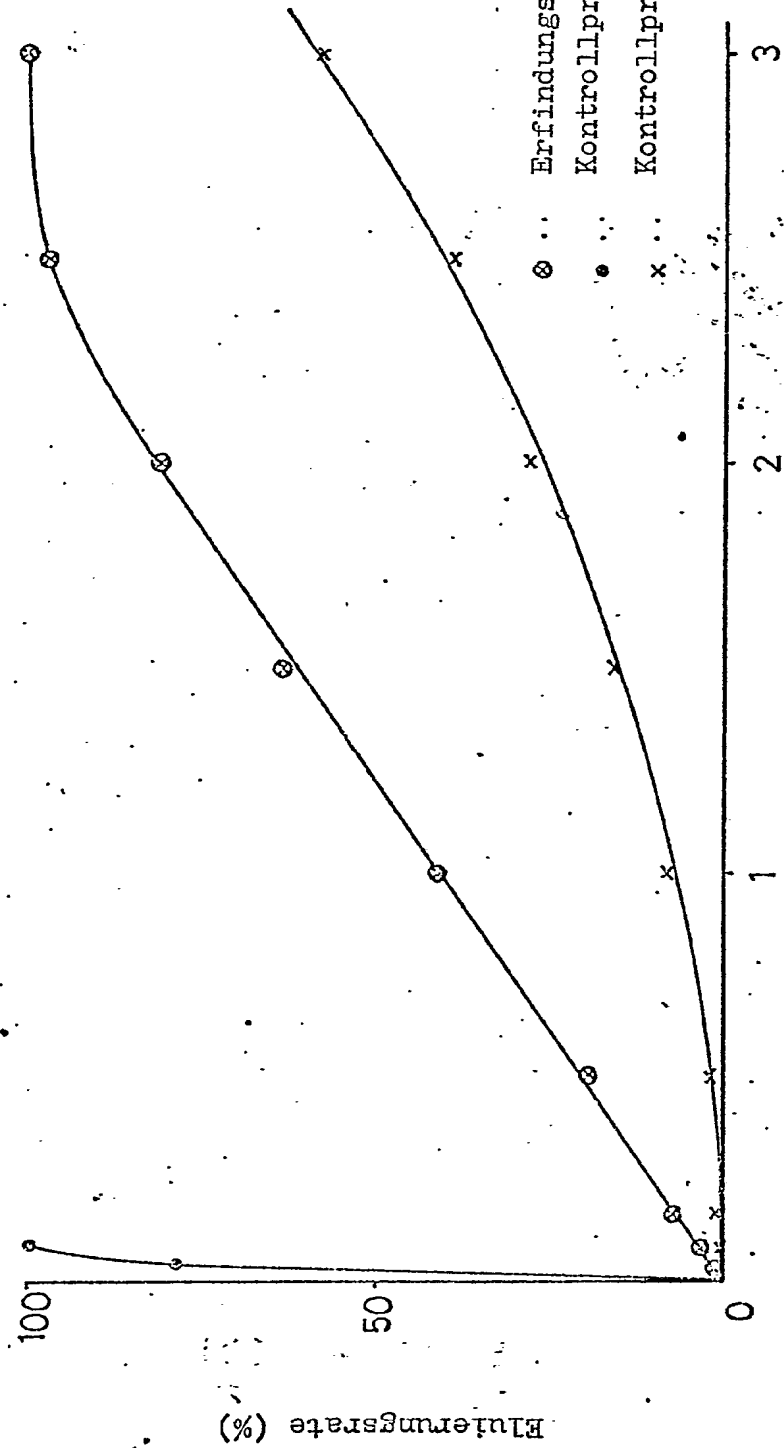


809836/0701

ORIGINAL INSPECTED

2808505

Fig. 2



Eluierungszeit (Stunden)

Fluierungsrate (%)

809836/0701

1 567 727

- (21) Application No. 6383/78 (22) Filed 17 Feb. 1978 (19)
 (31) Convention Application No. 52/023 213 (32) Filed 3 March 1977 in
 (33) Japan (JP)
 (44) Complete Specification published 21 May 1980
 (51) INT. CL.³ A61K 9/22
 (52) Index at acceptance
 A5B 835 L



(54) IMPROVEMENTS IN AND RELATING TO CONSTANT RATE RELEASE TABLETS

(71) We, NIPPON KAYAKU CO., LTD., a Japanese Company of New Kaijo Bldg., 2-1, 1-Chome Marunouchi Chiyoda-Ku, Tokyo, Japan, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

This invention relates to a constant-rate eluting medicinal tablet and a method of producing such tablets.

Gradually eluting type tablets have many advantages in practical use; such as reduced frequency of medicinal administration, reduced side-effects and prolonged retention of effective concentration of a medicine in the blood.

Several types of gradually eluting medicinal tablets are known such as; those having a coating film which is permeable to the medicine; those dissolved and eluted by the action of a digestive enzyme; those gradually eluted as the tablet absorbs water and are thereby swollen in the alimentary canal; and those eluted under the influence of pH in the digestive canal. However, the first-said gradually eluting tablet has the disadvantages that the elution of the medicine commences only slowly, that the elution is not at constant rate but sinusoidal and that it is unsuited to medicines which are sparingly soluble in water. Other gradually eluting tablets have a serious disadvantage in that their gradual elution properties are greatly affected by the circumstances in the alimentary canal. For these reasons, it has been difficult when using these known types of gradually eluting tablets to maintain the effective concentration of the medicine in the blood at a constant level.

In an attempt to overcome such difficulties there was developed a constant-rate eluting device having a fine passage (U.S. Patent 3,845,770). But this device is rather impractical because it requires much time and labour as well as skill for its production; for instance, it is required to drill or punch

the fine passage or to embed a fine tube in the device.

According to the present invention there is provided a constant-rate eluting tablet which elutes an active principle at constant rate comprising a core including the active principle and having a hollow or hollows in its surface and containing a water-soluble component coated with an agent soluble in organic solvents or hydrous organic solvents and insoluble in water but having water permeability, said hollows measuring 0.1 to 1.0 mm in width, 0.1 to 0.4 mm in depth and greater than 0.1 mm in length, and an area of less than 1/6 of the overall surface area of the tablet.

According to a further aspect of the invention there is provided a method of producing a constant-rate eluting tablet comprising the steps of braying and moulding a composition containing a water soluble component and/or an active ingredient with a punch having a convexity of convexities to form a tablet having a concavity or concavities, said concavity measuring 0.1 to 1.0 mm in width, 0.1 to 0.4 mm in depth and greater than 0.1 mm in length, and an area of less than 1/6 of the overall surface area of the tablet, and then coating the tablet with a coating agent which is soluble in organic solvents or hydrous organic solvents and insoluble in water but has water permeability.

It is to be noted that if the width, depth and length are all less than 0.1 mm, the surface hollow portion is perfectly covered with the coating film so that the active ingredient won't be eluted out from the hollow portion and instead the so-called first order elution takes place. On the other hand, if the recession width is greater than 1.0 mm and the depth is greater than 0.4 mm, the recessed portion is also perfectly covered with the coating film just like the tablet having no recession, and hence, in this case, too, the elution effected is of the first order mode and no constant-rate elution takes place.

The surface recession or hollow may be

of any suitable configuration provided that the abovesaid requirements are met. The size and number of the hollow(s) may be correctly determined by taking into account the size of the tablet, the desired rate of elution of the active principle, and other factors.

The coating agent used for the tablet of this invention is of the type which is not only insoluble in water and water-permeable but is also soluble in the organic solvents or hydrous organic solvents. Preferred examples of such coating agents include:—methacrylic acid-methacrylic acid ester copolymers such as Eudragit retard S Eudragit retard L and Eudragit L-S (all trade names of Rohm and Hass), methyl acrylate-methacrylic acid methyl methacrylate copolymers such as MPM-06 (Tanabe Pharmaceutical Co. Ltd.), ethyl cellulose, cellulose acetate, polyvinyl acetate, cellulose acetate phthalate and hydroxypropyl cellulose phthalate. As for the water soluble component, no specific water-soluble excipient is needed if the active principle of the tablet is easily soluble in water thus said water soluble component may be the active principle *per se*. However the use, in such circumstances, of an excipient easily soluble in water is recommended. For example such excipients may be selected from a saccharoid such as lactose, mannitol, sorbitol, pulverized sucrose, maltose, or glucose where the active principle is difficultly soluble in water. The difficulty water-soluble or water-insoluble excipients usable in this invention may also include, for example, calcium citrate, calcium phosphate, calcium monohydrogenphosphate, synthetic aluminum silicate and pulverized methacrylic acid-methacrylic acid ester copolymers.

The active principle of the tablet may be either of the water-soluble, difficultly water-soluble, or water-insoluble type; the latter if said principle a medicament which is desired to stay in the stomach and intestinal canal for a long time. The following are examples of active principles for use in the tablet of this invention: antibiotics such as penicillin, cephalosporin system antibiotics, erythromycins, tetracyclines and macrolide antibiotics; antifebriles or anodynes such as aspirin, sulpyrine, paraaminoacetophenol or sodium diclophenac, antihistamines such as *d*-chlorophenylamine maliate, diphenylpyrarine or diphenylhydramine, psychotropic drugs such as diazepam, chlorpromazine or lithium carbonate; vitamins; antidiabetic medicines such as tolubutamide; cardiacs such as prehnlyamine lactate or digitoxin; narcotics such as a barbituric acid system; diuretics such as sodium salicylate or theobromine; and anti-malignant tumor agents such as 5-FU. The medic-

aments usable in this invention are not limited to those cited above.

These substances may be used in any suitable combination in any desired physical form, i.e. powdered and/or further regulated to a desired grain size according to the purpose of use. Said substances are then brayed and moulded by a pestle having a convexity according to a normal method to form the tablets with a concave recession or hollow in the surface.

The tablet coating method and other preparation techniques should be suitably selected according to the purpose of use. The solvent for the coating base, is preferably an alcohol such as methanol, ethanol or isopropyl alcohol; a hydrocarbon chloride such as methylene chloride, methylchloroform or chloroform, or a mixture thereof, or a mixture thereof with water. Such a solvent preferably has a boiling point of less than 100°C. The coating thickness may also be suitably determined depending on the purpose of use, but usually a thickness within the range of 30 to 150 μ is suggested to take into account the possibility of handling damage.

If desired, the constant-rate eluting tablet of this invention may be formed into an inner core compressed tablet (generally called inner core tablet) using the tablet of this invention as a nucleus and subsequently coated to form water-soluble film coated tablets or sugar-coated tablets. In this case, by applying an active principle in the crust constituent, it is possible to provide a "booster dose" for said gradually eluting tablets.

The following is a description by way of example only of methods of carrying the invention into effect. Parts are by weight unless otherwise stated.

EXAMPLE 1

6 gm of maleic *d*-chlorophenylamine maleate, 100 gm of lactose, 11 gm of corn starch and 2 gm of polyvinyl pyrrolidone are mixed together, and 22 ml of ethanol is added thereto, the resultant mixture is kneaded, granulated and dried to obtain granules.

To the so-obtained granules 1.2 gm of magnesium stearate is added. These granules are then subjected to moulding by using a single punch with diameter of 7 mm and curvature of 11 mm and having a convexity measuring 0.5 mm in width, 0.2 mm in depth and 3 mm in length and another single punch with the same dimensions but without said convexity, under the moulding pressure of $1,500 \pm 50$ Kg/cm² to form the tablets weighing 120 mg per tablet.

The thus formed products are put into a test film coating pan and coated with a coating solution comprising 5 parts of ethyl

cellulose having viscosity of 10 cps, 0.5 parts of stearic acid, 1 part of triacetin, 40 parts of isopropyl alcohol and 43.5 parts of chloroform and the coating being completed at the point where the weight of one tablet has become 126 mg on the average.

When the thus prepared tablets were subjected to a disintegration test with a disintegration tester of the Japanese Pharmacopoeia by using the first solution (pH 1.2) according to the enteric tablet test specifications of the Japanese Pharmacopoeia, maleic acid *d*-chlorophenylamine was ob-

served eluting out gradually at a constant rate (1.003%/min.).

When the same test was conducted on the control tablets with no coating (control sample 1) and those with no concavity (control sample 2), the former completed elution in approximately 3 minutes while the latter showed obvious delay in start of elution and, more typically, the elution was of the primary pattern and also imperfect.

The relation between elution time and elution rate is shown below.

Time	Products of this invention	Control sample 1	Control sample 2
2 min.	2%	95%	0%
5 min.	4%	100%	1%
10 min.	9%	—	2%
30 min.	31%	—	4%
60 min.	62%	—	12%
90 min.	95%	—	20%
120 min.	100%	—	37%
180 min.	—	—	78%

This relationship is shown in the graph of Figure 1. As is apparent from the graph, the medicine elutes out at a constant rate from the products of this invention, whereas the elution completes quickly in control sample 1 and the elution pattern is of a first order and is imperfect in control sample 2.

EXAMPLE 2

Granules were formed from a mixture of 50 gm of triperizone hydrochloride, 45 gm of lactose, 12 gm of corn starch and 2 gm of polyvinyl pyrrolidone in the same way as Example 1, and to these granules 1.1 gm of magnesium stearate was added. The resultant product was then moulded into tablets with an average weight of 120 mg per tablet by using a single punch with diameter of 7 mm, curvature of 11 mm and having an inverted V-shaped (acute angle: 60°) convexity with width of 0.2 mm, depth of 0.2 mm and length of 3.5 mm and a similar

punch with no convexity; under a moulding pressure of $1,350 \pm 50$ Kg/cm².

The thus-formed tablets were then put into a test film coating pan and coated with a coating solution comprising 5 parts of Eudragit retard S, 1 part of myvacet, 74 parts of isopropyl alcohol and 24 parts of acetone, with the coating being completed at the point when each tablet weighed 128 mg on average.

The thus obtained tablets were subjected to the same test as conducted in Example 1 (by using one tablet for each test).

In the products of this invention, the medicine eluted out only gradually and at a constant rate, whereas in the uncovered tablets (control sample 1), the medicine was dissolved very quickly while in the tablets with no concavity (control sample 2) the elution was imperfect, not constant and also slow to start. The results are tabulated below.

	Time	Products of this invention	Control sample 1	Control sample 2
5	2 min.	1%	79%	0%
	5 min.	3%	100%	0%
	10 min.	7%	—	1%
	30 min.	19%	—	2%
	60 min.	41%	—	8%
10	90 min.	63%	—	16%
	120 min.	81%	—	27%
	150 min.	97%	—	39%
	180 min.	100%	—	58%
15				

The above-shown relation between elution time and elution rate is shown in Figure 2.

EXAMPLE 3

20 A mixture consisting of 125 gm of finely powdered grisio-fulvin (specific surface area: 1.52 m²/g; average surface area of body (diameter); approximately 2.7), 40 gm of lactose, 7 gm of corn starch and 2 gm of
25 polyvinyl pyrrolidone was granulated using distilled water. It was then dried, regulated in grain size, and 1.7 gm of magnesium stearate was then added.

30 Then the thus obtained granules were moulded into tablets weighing average 175 mg per tablet by using a single punch with diameter of 8 mm and curvature of 12 mm and having a cruciform convexity measuring 0.4 mm in width, 0.25 mm in depth and 4
35 mm in length, and another similar punch having no such convexity, under the moulding pressure of 1,100±50 Kg/cm².

These tablets were then coated with the

coating solution as used in Example 2 until each tablet weighed 183 mg on average.

When the thus prepared tablets were tested after the manner of Example 1, the products of this invention were gradually swollen by permeation of water and the medicinal substance was seen effusing out gradually from the hollow portion. Also, measurement of the elution rate showed that although the elution starts somewhat later than the tablets of Examples 1 and 2, such elution proceeds at a constant rate (0.533%/min.).

Elution occurred relatively early in the uncovered tablets (control sample 1) while, in the case of the tablets with no concavity (control sample 2), substantially no elution took place, even 300 minutes after start of the test.

The relation between elution time and elution rate in the products of this invention as well as control samples 1 and 2 are shown below.

	Time	Products of this invention	Control sample 1	Control sample 2
65	10 min.	1%	5%	0%
	20 min.	6%	9%	0%
	30 min.	11%	15%	0%
	60 min.	26%	39%	1%
70	120 min.	60%	82%	1%
	180 min.	92%	100%	2%
	240 min.	100%	—	2%
	300 min.	—	—	4%

EXAMPLE 4

80 Granules were prepared from a mixture of 25 gm of sodium diclophenac, 80 gm of mannitol, 17 gm of corn starch and 2 gm of hydroxypropyl cellulose by using distilled water, and the formed granules were dried and the grain size thereof adjusted; followed by addition of 1 gm of magnesium stearate.

The thus obtained granules were then moulded into tablets weighing 125 mg per tablet by using a single punch with diameter of 8 mm and curvature of 12 mm and having a circular convexity 0.3 mm in diameter and 0.3 mm in depth and another single punch with no such convexity under the moulding pressure of 1,300±50 Kg/cm².

The formed tablets were coated with a coating solution same as used in Example 1 until the average weight of each tablet reached 133 mg. When the thus prepared tablets were subjected to the same tests as in Example 1, the content of medicinal substance was seen effusing out at a constant rate (1.467%/

min.) from the hollow portion of each tablet of this invention tested.

The uncovered tablet (control sample 1) was very quick to elute while the tablet with no hollows (control sample 2) gave only 20% elution even 240 minutes after start of the test.

The results are tabulated below.

Time	Products of this invention	Control sample 1	Control sample 2
10 min.	13%	32%	—
20 min.	29%	88%	—
30 min.	45%	100%	—
40 min.	58%	—	—
50 min.	74%	—	—
60 min.	88%	—	4%
90 min.	100%	—	5%
120 min.	—	—	8%
180 min.	—	—	14%
240 min.	—	—	20%

30

EXAMPLE 5

30 mg (14.5 mg in weight) of bleomycin hydrochloride, 140 mg of calcium citrate and 0.5 mg of magnesium stearate were admixed and this mixture was moulded into tablets weighing 155 mg per tablet by using a 10×4 mm rectangular pestle having an inverted V-shaped convexity with acute angle of 60°, a width of 0.2 mm, a depth of 0.2 mm and straight line portion length of 2 mm under a moulding pressure of 980±50 Kg/cm².

Then the thus formed tablets were coated with the coating solution as used in Example 3 until each table weighed 183 mg.

When the test of Example 1 was conducted on the prepared tablets by using a phosphate buffer with pH 6.8 as eluent, the tablets of this invention induced elution of the medicine at a constant rate (8.5%/hr.) from the hollow portion of the tablet. Whereas in the uncovered tablet (control sample), the elution occurred very quickly and was completed in 30 minutes. The results are tabulated below.

Time	Products of this invention	Control sample
30 min.	6%	100%
1 hr.	10%	—
2 hr.	18%	—
4 hr.	36%	—
6 hr.	49%	—
8 hr.	67%	—
10 hr.	83%	—

60

65

WHAT WE CLAIM IS:—

1. A constant-rate eluting tablet which elutes an active principle at constant rate comprising a core including the active principle and having a hollow or hollows in its surface and containing a water-soluble component coated with an agent soluble in organic solvents or hydrous organic solvents and insoluble in water but having water permeability, said hollows measuring 0.1 to 1.0 mm in width, 0.1 to 0.4 mm in depth and greater than 0.1 mm in length, and an area of less than 1/6 of the overall surface area of the tablet.

2. A tablet as claimed in claim 1 wherein the water-soluble component is also the active principle.

3. A tablet as claimed in either preceding claim including a water-soluble excipient.

4. A tablet as claimed in any preceding claim, wherein the "water-soluble" component consists of a water-soluble active principle and a difficultly water-soluble or "water-insoluble" excipient.

5. A tablet as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the "water-soluble" component consists of a difficulty water-soluble or "water-insoluble" active principle and a "water-soluble" excipient.

6. A tablet as claimed in any preceding claim, wherein the coating agent insoluble in water but having water permeability is selected from a methacrylic acid-methacrylic acid ester copolymer, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyvinyl acetate, cellulose acetate phthalate or hydroxypropyl cellulose phthalate.

7. A tablet as claimed in any preceding

70

75

80

85

90

95

100

105

claim wherein the coating thickness is within the range of 30 to 150 μ .

5 8. A tablet as claimed in claim 1 and substantially as described in any one of the specific examples hereinbefore set forth.

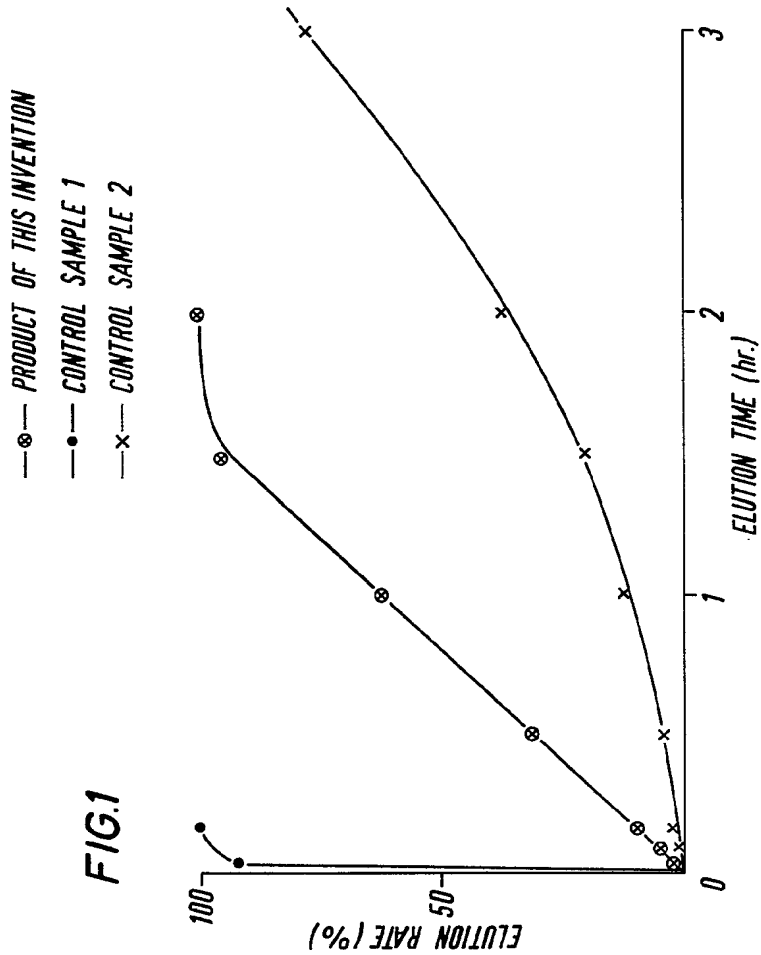
10 9. A method of producing a constant rate eluting tablet as claimed in any one preceding claim comprising the steps of braying and moulding a composition containing a water soluble component and/or an active ingredient with a punch having a convexity of convexities to form a tablet having a concavity or concavities, said concavity measuring 0.1 to 1.0 mm in width,

0.1 to 0.4 mm in depth and greater than 0.1 mm in length, and an area of less than 1/6 of the overall surface area of the tablet, and then coating the tablet with a coating agent which is soluble in organic solvents or hydro- 15
drous organic solvents and insoluble in water but has water permeability. 20

10. A method as claimed in claim 9 and substantially as described in any one of the specific examples hereinbefore set forth.

For the Applicants:

F. J. CLEVELAND & COMPANY,
40—43, Chancery Lane,
London, W.C.2.



—⊗— PRODUCT OF THIS INVENTION
—•— CONTROL SAMPLE 1
—x— CONTROL SAMPLE 2

FIG. 2

